

ÜBER DIE ANREICHERUNG VON
RADIO-BROM-DERIVATEN
EINIGER PHENYL-ALKANOL- BZW. -ALKANON-AMINE
UND EINIGER AMINOSÄUREN IN ORGANEN DER RATTE

von

Michael Klein

1960

Aus der I. Medizinischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. R. Duesberg

Über die Anreicherung von
R a d i o - B r o m - D e r i v a t e n
einiger Phenyl-alkanol- bzw. -alkanon-amine
und einiger Aminosäuren in Organen der Ratte

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Michael Klein
aus Wörrstadt

Mainz 1968

Dekan: Professor Dr. Dr. Thews
Referent: Professor Dr. E. F. Gersmeyer
Korreferent: Professor Dr. R. Duesberg
Tag der mündlichen
Prüfung: 26. Oktober 1968



Gesamtherstellung: DITTERS BÜRODIENST MAINZ

MEINER LIEBEN MUTTER
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

Disposition

A	Einleitung und Fragestellung	1
B	Methodik	2
	Namen und Formeln der getesteten Substanzen	4
C	Verwendete statistische Methoden . . .	5
D	V Versuchsergebnisse und statistische Auswertung	7
E	Diskussion	24
F	Zusammenfassung	26
	Literaturverzeichnis	27

A Einleitung und Fragestellung

In dieser Arbeit sollte die Verteilung und Anreicherung von 8 verschiedenen Substanzen in Organen der Ratte untersucht werden. Es handelt sich um Phenyl - alkanol- bzw. - alkanon - amine und einige Aminosäuren, die eine chemische Verwandtschaft zu Adrenalin und dessen Vorstufen haben. Dabei sollte geprüft werden, ob sie sich zur Einschleusung des Bromisotops Br^{82} in den Organismus, besonders in die Nebennieren, eignen.

Zum Nachweis der Substanz in den Organen wird die Gamma-Strahlung des Radio-Brom gemessen. Bei guter Anreicherung in einem Organ würde sich die Möglichkeit einer Szintigraphie anbieten.

Die Untersuchungen lehnen sich an Arbeiten von GERSMEYER und LANGEBARTELS (9, 15) an, die die Anreicherung eines Radio-Brom-Derivates von Thiosemicarbazon in Organen der Ratte gemessen haben und unter anderem folgendes postulierten:

- eine Dosisabhängigkeit der Organanreicherungen läßt sich nicht nachweisen;
- die Nebennieren-Anreicherungen liegen bei weiblichen Tieren höher als bei männlichen.

Daher wurden hier die Substanzen nur an weiblichen Ratten bei einer Konzentration getestet.

Bei dieser Versuchsreihe ging man von der Tatsache aus, daß im Nebennierenmark Adrenalin und Noradrenalin über die Vorstufen Tyrosin, Dopa und Dopamin synthetisiert, gespeichert und auf einen Reiz hin ausgeschüttet werden.

Es sollte untersucht werden, ob eine besondere Affinität des Nebennierenmarkgewebes zu ähnlichen, bromsubstituierten Substanzen besteht. Zum Vergleich wurde die Anreicherung in anderen Organen ermittelt, um die Größe des Affinitätsunterschiedes zwischen Nebenniere und den umliegenden Organen festzustellen.

B Methodik

In den Versuchen wurden ausschließlich weibliche Albinoratten vom Sprague-Dawley-Stamm mit einem Durchschnittsgewicht von 180 g verwendet.

In einer Versuchsreihe wurden 28 Tiere mit Äther leicht narkotisiert. Anschließend wurde ihnen über eine Magenknopfsonde 0,5 ml/200 g Ratte der 1 mg Substanz / 0,5 ml enthaltenen wässrigen bzw. alkoholischen Lösung verabreicht. Nun wurden die Ratten in Einzelkäfigen bei Nahrungskarenz untergebracht. Nach 6, 12, 18, 24, 30, 36 und 48 Stunden mußten jeweils vier Tiere durch Äther getötet werden.

Nun erfolgte die Öffnung des Thorax und die Entnahme folgender 10 Organe: Blut, Herz, Lunge, Leber, Milz, Pankreas, Nebenniere, Niere, Ovar und Gehirn.

Es mußte darauf geachtet werden, daß die Ratten vor der Organentnahme gut ausgeblutet waren und die Organe ohne umgebendes Fett- und Bindegewebe in die Reagenzgläser kamen. Von Blut und Leber wurde immer nur ein Teil entnommen.

Darauf wurde das Gewicht der Organe ermittelt. Anschließend erfolgte die Radioaktivitätsbestimmung der Organe mit einem Picker-Strahlungsmessgerät (Picker, Spectroscafer III A) und einem dazugehörigen Scintillationsdetektor durch Messung der durch Brom⁸² verursachten Strahlung.

Die Einstellung wurde so gewählt, daß eine Lösung von Standard Cs¹³⁷ ungefähr 20.000 Gamma-Impulse pro Minute ergab.

Da der Detektor wegen der Größe der Reagenzgläser nicht geschlossen werden konnte, war vor jeder Messung eine Bestimmung des Null-Effektes⁺⁾ mit einem leeren Reagenzglas notwendig. Nach

⁺⁾ = Grundstrahlung (kosmische Strahlung, Strahlung der Umgebung)

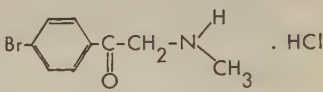
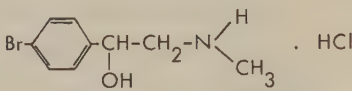
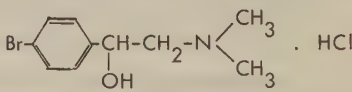
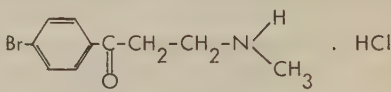
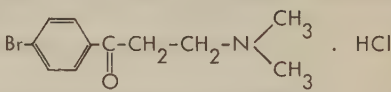
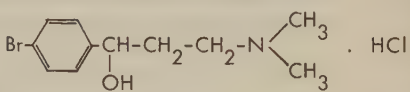
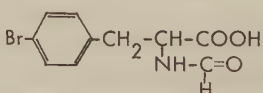
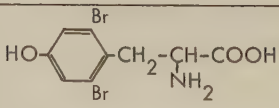
2 von 4 Tieren mußte außerdem zum Vergleich die Aktivität von 0,5 ml der Substanzlösung ermittelt werden. Wegen der kurzen Halbwertszeit des Brom⁸² (HWZ = 36 Stunden) war eine weitere zeitliche Korrektur der Aktivität für jede einzelne Messung nicht mehr erforderlich.

Von der Aktivität der Organe, die in Impulsen pro Minute gemessen wurde, mußte nun der Nulleffekt abgezogen werden. Dann wurde auf Impulse / g Organgewicht umgerechnet und auf die Strahlung der verabreichten Menge Substanz (= 100 %) bezogen.

Zur Etikettierung wurde Br⁸² verwendet. Das Mischelement Brom besteht aber aus Br⁷⁹ und Br⁸¹ im Verhältnis 50,5 zu 49,5. Unter Neutronenbestrahlung gehen sie in Br⁸⁰ und Br⁸² über. Br⁸⁰ hat aber eine kurze Halbwertszeit von 17,6 Minuten, sodaß es bereits nach wenigen Stunden fast vollständig zerfallen ist und bei unseren Versuchen keine nennenswerte Aktivität hatte.

Br⁸² zerfällt unter Beta- und Gamma-Strahlung bei einer Halbwertszeit von 36 Stunden in das stabile Krypton⁸². Diese Strahlung wurde in den vorliegenden Versuchen gemessen.

Tabelle 1: Namen und Formeln der getesteten Substanzen

Sub- stanz	Name	Formel
I.	p-Brom- ω -amino-N-methyl- aceto-phenon . HCl	 . HCl
II.	1-(p-Bromphenyl)-2-amino-N- methyl-aethanol . HCl	 . HCl
III.	1-(p-Bromphenyl)-2-amino-N- dimethyl-aethanol . HCl	 . HCl
IV.	p-Brom- ω -amino-N-methyl- propio-phenon . HCl	 . HCl
V.	p-Brom- ω -amino-dimethyl- propio-phenon . HCl	 . HCl
VI.	1-(p-Bromphenyl)-3-amino-N- dimethyl-propanol . HCl	 . HCl
VII.	d, 1-N-Formyl-p-Brom- phenyl-alanin	
VIII.	3,5-Dibrom-tyrosin	

Die Substanzen I - VI wurden in wässriger, die Substanzen VII und VIII in alkoholischer Lösung in der Konzentration von 1 mg / 0,5 ml / 200 g Ratte verfüttert.

Sie wurden von Herrn Dr. Röder, Wissenschaftlicher Assistent im Pharmazeutischen Institut der J.G. Universität Mainz, dargestellt und für die Untersuchungen freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

C Verwendete statistische Methoden

Zunächst wurden die Mittelwerte der einzelnen Versuchsgruppen ermittelt. Dann wurde durch die Varianzanalyse oder Streuungszerlegung geprüft, ob die Streuungen zwischen den Versuchsgruppen (Zeitpunkten) größer sind als innerhalb der Gruppen. Man geht dabei von der Nullhypothese aus, die beinhaltet, daß die Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen nur Zufallsschwankungen sind und kein echter Unterschied vorliegt.

Nach folgendem Schema wurden einfache Varianzanalysen mit 1 Gruppen und k Werten gerechnet:

Tabelle 2

Art der Streuung	Summe der Abweichungsquadrate	Zahl der Freiheitsgrade	Mittelwert der Abweichungsquadrate	F
zwischen den Gruppen	$k \cdot \sum (\bar{x}_i - \bar{x})^2 = S_1$	$(1-1) = f_1$	$\frac{S_1}{f_1} = s_1^2$	$\frac{s_1^2}{s_2^2}$
innerhalb der Gruppen	$\sum_{i,j} (x_{ij} - \bar{x}_i)^2 = S_2$	$1 \cdot (k-1) = f_2$	$\frac{S_2}{f_2} = s_2^2$	
insgesamt	$\sum_{i,j} (x_{ij} - \bar{x})^2 = S_G$	$(1 \cdot k - 1)$		

Durch Vergleich der Streuungen zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppen im F-Wert wird nun die Nullhypothese geprüft.

Der Grenzwert, bis zu dem die Nullhypothese in 99 von 100 Fällen zutrifft, wird unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade aus einer Tabelle entnommen (4).

Darauf wurde der von DUNNET (5) angegebene Test durchgeführt. Mit einer Grundreihe werden mehrere parallel laufende Versuchsreihen gleichzeitig verglichen, indem die jeweiligen Gesamtmittelwerte $\bar{x}_i$ der

Versuchsreihen von dem Gesamtmittelwert $\bar{x}_1$ der Grundreihe abgezogen werden.

Der Vertrauensbereich des Dunnett-Testes wird nach folgender Formel berechnet:

$$(\bar{x}_1 - \bar{x}_i) \pm t \cdot s \sqrt{\frac{2}{n}}$$

s^2 = Schätzung der Gesamtvarianz

t = Tabellenwert

n = Fallzahl in jeder Gruppe = 4

Beinhalten die Vertrauensgrenzen für die gewonnenen Differenzen der Gesamtmittelwerte den Wert Null, so besteht kein Unterschied zwischen der Grundreihe und den anderen Versuchsreihen. Sind sie positiv und schließen Null aus, so liegen die durchschnittlichen Anreicherungen der Grundreihe unter der der anderen Versuchsreihen.

Die Vertrauensbereiche sind für alle Vergleiche mit der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % gleichzeitig korrekt, was für die üblichen Vertrauensbereiche bei miteinander verknüpften Gruppen nicht gilt.

D Versuchsergebnisse und statistische Auswertung

Auf den folgenden Seiten werden die acht Substanzen nacheinander abgehandelt. Zunächst werden die

- a) mittleren Organaktivitäten in % Impulse / Minute / g Organ in Abhängigkeit von der Zeit angegeben und
- b) in Diagrammen graphisch dargestellt.

Anschließend erfolgt die statistische Prüfung durch die

- c) einfache Varianzanalyse zwischen den Zeiten und innerhalb verschiedener Organe und den
- d) Dunnett-Test:

Es werden die Aktivitäten von vier Organen, Blut, Leber, Milz und Niere, wegen ihrer physiologischen und anatomischen Bedeutung im Organismus mit der Aktivität der Nebenniere verglichen.

Im II. Versuch entfällt der Wert von 30 Stunden infolge eines Fehlers bei der Fütterung.

Substanz I: p-Brom-  -amino-N-methyl-aceto-phenon · HCl

a) Mittelwerte der Organaktivitäten in Abhängigkeit von der Zeit:

Tabelle 3

	Stunden nach Applikation						
	6	12	18	24	30	36	48
Blut	1.1425	1.1350	1.0400	1.1400	1.0800	1.1750	1.0975
Herz	0.4200	0.4450	0.4025	0.4400	0.4250	0.4650	0.4125
Lunge	0.8425	0.8550	0.7900	0.8500	0.8425	0.9125	0.8500
Leber	0.4625	0.4925	0.5125	0.5775	0.5475	0.5675	0.5875
Milz	0.5450	0.5975	0.5550	0.5800	0.5325	0.6275	0.5250
Pankr.	0.6000	0.6075	0.5525	0.6175	0.5725	0.6850	0.5975
NN	0.4175	0.3750	0.4450	0.4175	0.4175	0.4200	0.4475
Niere	0.7575	0.7475	0.7075	0.7400	0.7425	0.8100	0.7375
Ovar	0.6825	0.7050	0.6900	0.7500	0.7550	0.8200	0.8225
Gehirn	0.2400	0.2875	0.2525	0.2825	0.2375	0.2775	0.2800

Meßwerte in % Impulse / Minute / g Organ bezogen auf Impulse / Minute von 1 mg Substanz in 0,5 ml / 200 g Ratte.

b) Graphische Darstellung der Mittelwerte:

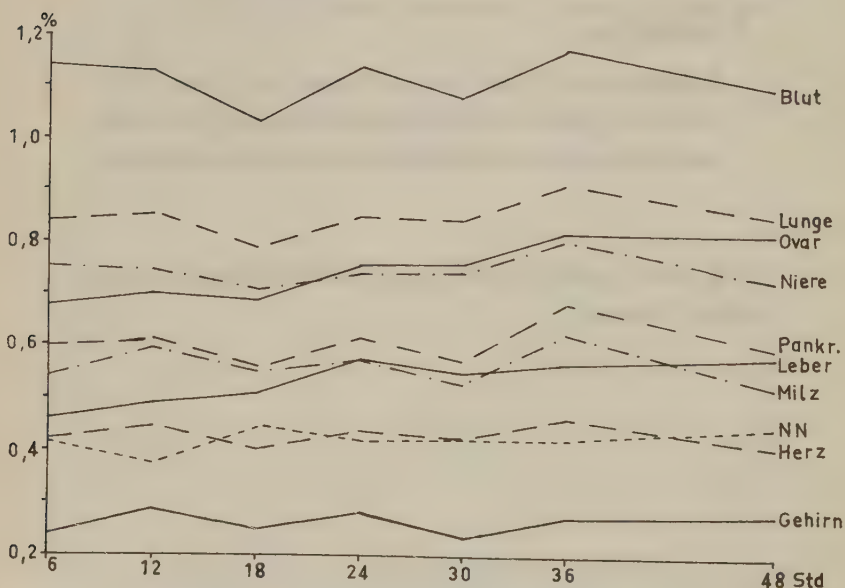


Abbildung 1

Ordinate: % Impulse / Minute / g Organ
Abszisse: Stunden nach Applikation

c) Einfache Varianzanalyse in 7 Gruppen zu je 4 Werten:

Tabelle 4

Organe	Summe der Abweichungsquadrate		Mittleres Abweichungsquadrat		F
	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	
Blut	501.3571	2123.50	83.5595	101.1190	0.8263
Herz	109.5000	702.50	18.2500	33.4524	0.5456
Lunge	305.4286	1445.25	50.9048	68.8214	0.7397
Leber	533.7144	397.25	88.9524	18.9167	4.7023
Milz	333.4286	1145.25	55.5714	54.5357	1.0190
Pankr.	418.2143	1826.75	69.7024	86.9881	0.8013
NN	137.0000	845.00	22.8333	40.2381	0.5675
Niere	230.9285	983.75	38.4881	46.8452	0.8216
Ovar	810.9288	2235.50	135.1548	106.4524	1.2696
Gehirn	109.2143	331.75	18.2024	15.7976	1.1522

Freiheitsgrade: $f_1 = 6$, $f_2 = 21$. Grenzwert $F = 3.81$ (Lit. 4)

zw.d.Gr. = zwischen den Gruppen; i.d.Gr. = innerhalb der Gruppen

d) Dunnett-Test: Tabelle 5

Organe	Gesamt-mittelwert	$\bar{x}_1 - \bar{x}_i$	$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$	$-s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$
Nebenniere	42.00			
Blut	111.57	-69.57	-53.68	-85.46
Leber	53.54	-11.54	+ 4.35	-27.43
Milz	56.61	-14.61	+ 1.28	-30.50
Niere	74.89	-32.89	-17.00	-48.87

s^2 = Summe der Gesamtstreuung der 5 Organe / $(n-1) \cdot 5$

$t = 3.07$ (Tabellenwert bei 135 Freiheitsgraden) (Lit. 5)

$n = 4$ (Zahl der Tiere in einer Gruppe)

Gesamtmittelwert = Mittelwert über alle 7 Zeiten

$$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}} = + 7.32 \cdot 3.07 \cdot \sqrt{\frac{2}{4}} = + 15.8874$$

In Abbildung 1 ist dargestellt, daß im Blut die größte Anreicherung über alle untersuchten Zeiten hin stattfindet. Die anderen Organe bleiben deutlich zurück, besonders aber Gehirn, Herz und auch die Nebennieren.

Die Organaktivitäten unterscheiden sich statistisch gesichert nicht zu den einzelnen Zeitpunkten, die Leber ausgenommen. Bei diesem Organ ist eine Zunahme der Anreicherung mit der Zeit signifikant.

Durch den Dunnett-Test wird mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit nachgewiesen, daß Blut und Niere stärker anreichern als die mit ihnen verglichene Nebenniere, während Leber und Milz statistisch nicht mehr aufnehmen als die Nebenniere.

Substanz II: 1-(p-Brom-phenyl)-2-amino-N-methyl-aethanol · HCl

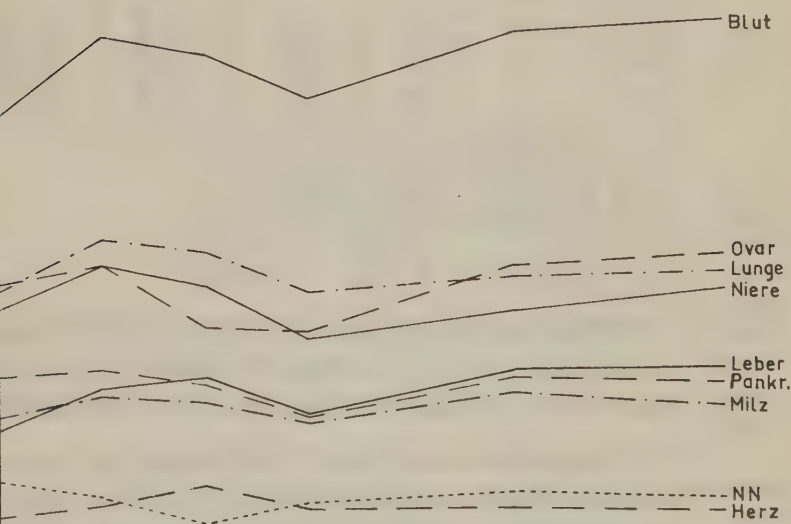
a) Mittelwerte der Organaktivitäten in Abhängigkeit von der Zeit:

Tabelle 6

Organe	Stunden nach Applikation					
	6	12	18	24	36	48
Blut	1.2075	1.3600	1.3175	1.2325	1.3650	1.3875
Herz	0.4350	0.4525	0.4925	0.4525	0.4525	0.4500
Lunge	0.8750	0.9675	0.9400	0.8625	0.8975	0.9100
Leber	0.6000	0.6775	0.6950	0.6175	0.7050	0.7075
Milz	0.6275	0.6675	0.6525	0.6125	0.6725	0.6525
Pankr.	0.7025	0.7150	0.6850	0.6250	0.7000	0.6950
NN	0.5050	0.4700	0.4250	0.4625	0.4800	0.4775
Niere	0.8375	0.9200	0.8725	0.7725	0.8325	0.8750
Ovar	0.8825	0.9175	0.7950	0.7900	0.9150	0.9375
Gehirn	0.2800	0.3075	0.3275	0.2850	0.3175	0.3250

Meßwerte in % Impulse / Minute / g Organ bezogen auf Impulse / Minute von 1 mg Substanz in 0.5 ml / 200 g Ratte.

b) Graphische Darstellung der Mittelwerte:



c) Einfache Varianzanalyse in 6 Gruppen zu je 4 Werten:

Tabelle 7

Organe	Summe der Abweichungsquadrate		Mittleres Abweichungsquadrat		F
	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	
Blut	1123.3337	1496.00	224.6667	83.1111	2.7032
Herz	73.8334	326.00	14.7667	18.1111	0.8153
Lunge	313.3750	1137.25	62.6750	63.1806	0.9920
Leber	436.7085	1024.25	87.3417	56.9028	1.5349
Milz	108.0000	1126.50	21.6000	62.5833	0.3451
Pankr.	204.2083	644.75	40.8417	35.8194	1.1402
NN	138.5000	923.50	27.7000	51.3065	0.5399
Niere	499.3334	1104.00	99.8667	61.3333	1.6283
Ovar	838.7083	3090.25	167.7417	171.6806	0.9771
Gehirn	82.7083	310.25	16.5417	17.2361	0.9597

Freiheitsgrade: $f_1 = 5$, $f_2 = 18$. Grenzwert $F = 4.25$ (Lit. 4)

zw.d.Gr. = zwischen den Gruppen; i.d.Gr. = innerhalb der Gruppen

d) Dunnett-Test: Tabelle 8

Organe	Gesamt-mittelwert	$\bar{x}_1 - \bar{x}_i$	$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$	$-s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$
Nebenniere	47.00			
Blut	131.17	-84.17	-66.02	-102.32
Leber	66.71	-19.71	-1.56	-37.86
Milz	64.75	-17.75	+0.40	-35.90
Niere	85.17	-38.17	-20.02	-56.32

s^2 = Summe der Gesamtstreuung der 5 Organe / $(n-1) \cdot 5$

$t = 3.08$ (Tabellenwert bei 115 Freiheitsgraden) (Lit. 5)

$n = 4$ (Zahl der Tiere in einer Gruppe)

Gesamtmittelwert = Mittelwert über alle 6 Zeiten

$$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}} = +8.33 \cdot 3.08 \cdot \sqrt{\frac{2}{4}} = +18.1472$$

Auch hier kann man aus der Abbildung II entnehmen, daß das Blut relativ viel von der Substanz enthält, während wiederum Gehirn, Nebennieren und Herz am schlechtesten aufnehmen.

Statistisch unterscheiden sich die Organaktivitäten nicht zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Der Dunnett-Test besagt, daß Blut, Leber und Niere relativ mehr von der Radio-Brom-Verbindung speichern als die Nebennieren, während die Milz ähnlich wie die Nebennieren aufnimmt.

Substanz III: 1-(p-Brom-phenyl) - 2-amino-N-dimethyl-aethanol · HCl

a) Mittelwerte der Organaktivitäten in Abhängigkeit von der Zeit

Tabelle 9

Organe	Stunden nach Applikation						
	6	12	18	24	30	36	48
Blut	1.8375	1.6250	1.6300	1.7275	1.6525	1.8150	1.6600
Herz	0.6250	0.5225	0.5025	0.5800	0.5225	0.5850	0.5175
Lunge	1.3000	1.2225	1.1925	1.3150	1.2450	1.3700	1.2600
Leber	0.8450	0.7900	0.8800	0.9300	0.8725	0.9550	0.9425
Milz	0.8775	0.8425	0.9000	0.8825	0.8525	0.9200	0.8950
Pankr.	0.9025	0.8250	0.8425	0.9500	0.8225	0.9125	0.9075
NN	0.6150	0.5825	0.5900	0.5850	0.5400	0.5350	0.5500
Niere	1.1375	1.0175	1.0125	1.1150	0.9950	1.0725	1.1150
Ovar	1.1275	1.0325	0.9525	1.0600	0.9900	1.0875	1.0375
Gehirn	0.3500	0.3050	0.2925	0.3475	0.2975	0.3350	0.3025

Meßwerte in % Impuls / Minute / g Organ bezogen auf Impulse / Minute von 1 mg Substanz in 0.5 ml / 200 g Ratte.

b) Graphische Darstellung der Mittelwerte:

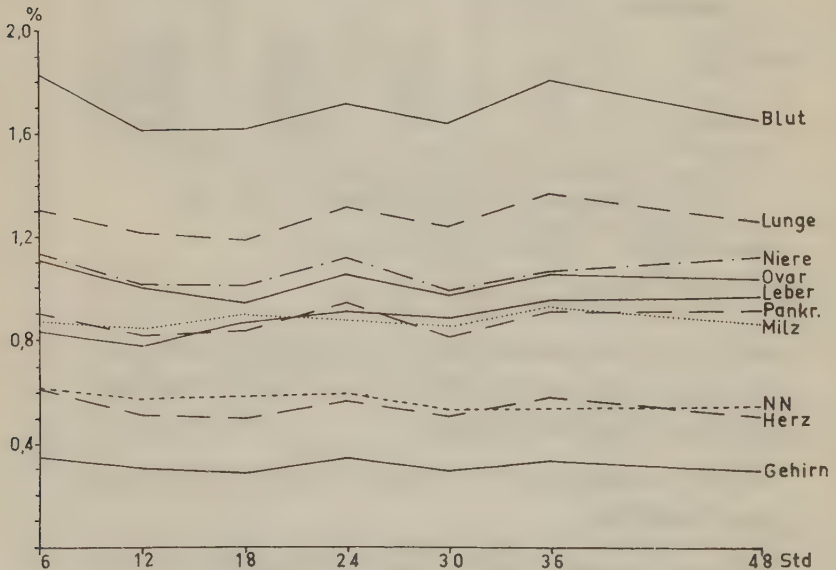


Abbildung III

Ordinate: % Impulse / Minute / g Organ
Abszisse: Stunden nach Applikation

c) Einfache Varianzanalyse in 7 Gruppen zu je 4 Werten:

Tabelle 10

Organe	Summe der Abweichungsquadrate		Mittleres Abweichungsquadrat		F
	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	
Blut	1877.8560	5612.25	312.9760	267.2500	1.1711
Herz	502.8570	865.00	83.8095	41.1905	2.0347
Lunge	875.2142	3389.50	145.8690	161.4048	0.9037
Leber	839.2143	1977.50	139.8691	94.1667	1.4853
Milz	175.4286	2582.00	29.2381	122.9524	0.2378
Pankr.	598.2143	1404.75	99.7024	66.8929	1.4905
NN	212.9285	1723.75	35.4881	82.0833	0.4323
Niere	808.4284	2834.00	134.7381	134.9524	0.9984
Ovar	820.9284	2781.75	136.8214	132.4643	1.0329
Gehirn	146.4285	349.00	24.4048	16.6190	1.4685

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 4

d) Dunnett-Test: Tabelle 11

Organe	Gesamt- mittelwert	$\bar{x}_1 - \bar{x}_i$	$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$	$-s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$
Nebenniere	57.11			
Blut	170.68	-113.57	-88.06	-139.08
Leber	88.79	- 31.68	- 6.17	- 57.19
Milz	88.14	- 31.03	- 5.52	- 56.54
Niere	106.64	- 49.53	-24.02	- 75.04

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 5

$$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}} = + 11.75 \cdot 3.07 \cdot \sqrt{\frac{2}{4}} = + 25.5098$$

Abbildung III zeigt, daß alle Organe mehr Substanz binden als bei den anderen Versuchen. Aber wieder reichert Blut am meisten und Gehirn, Herz und Nebenniere am wenigstens an.

Die Organaktivitäten unterscheiden sich statistisch gesichert nicht zu den einzelnen Zeitpunkten, was aus den F-Werten der Varianzanalyse ersichtlich wird. Alle Werte liegen unter dem Grenzwert von F.

Auch bei dieser Substanz wird durch den Dunnett-Test mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit nachgewiesen, daß Blut, Leber, Milz und Niere stärker speichern als die ihnen verglichene Nebenniere.

Substanz IV: p-Brom- α -amino-N-methyl-propio-phenon $\cdot$ HCl

a) Mittelwerte der Organaktivitäten in Abhängigkeit von der Zeit:

Tabelle 12

Organe	Stunden nach Applikation						
	6	12	18	24	30	36	48
Blut	1.3050	1.2425	1.2650	1.1675	1.1475	1.2750	1.2125
Herz	0.4450	0.4175	0.4350	0.3750	0.3900	0.4400	0.4300
Lunge	1.0450	0.9925	1.0175	0.9575	0.9575	1.0250	0.9925
Leber	0.6025	0.5750	0.6100	0.6075	0.5750	0.6300	0.6425
Milz	0.6475	0.6250	0.6450	0.6000	0.5975	0.6750	0.6225
Pankr.	0.7225	0.6625	0.6450	0.6325	0.6350	0.7125	0.6825
NN	0.4800	0.4600	0.3750	0.3875	0.4000	0.3875	0.3975
Niere	0.8250	0.7575	0.8325	0.7350	0.7400	0.8100	0.7800
Ovar	0.8600	0.7900	0.8100	0.7275	0.7550	0.8025	0.7375
Gehirn	0.2850	0.2950	0.2750	0.2825	0.2550	0.3000	0.2675

Meßwerte in % Impulse / Minute / g Organ bezogen auf Impulse / Minute von 1 mg Substanz in 0.5 ml / 200 g Ratte.

b) Graphische Darstellung der Mittelwerte:

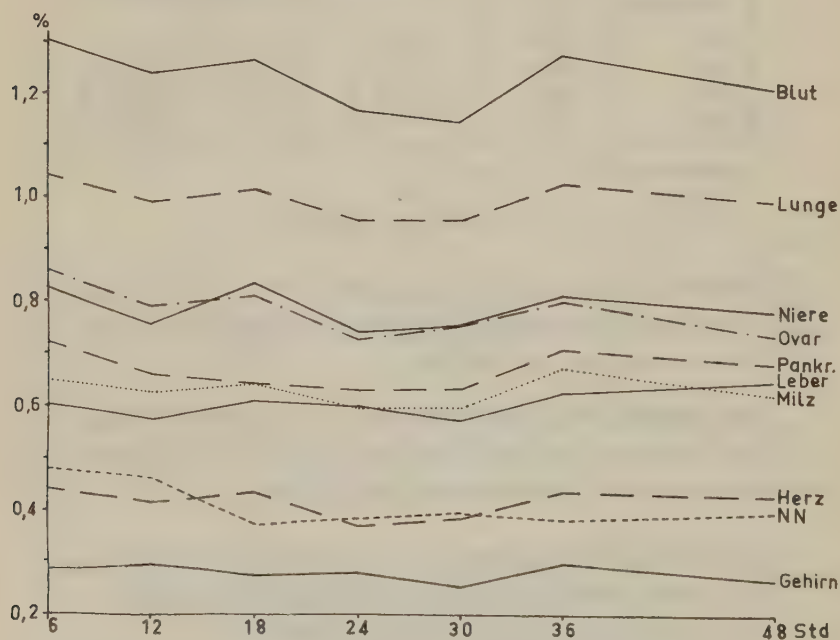


Abbildung IV

Ordinate: % Impulse / Minute / g Organ
Abszisse: Stunden nach Applikation

c) Einfache Varianzanalyse in 7 Gruppen zu je 4 Werten:

Tabelle 13

Organe	Summe der Abweichungsquadrate		Mittleres Abweichungsquadrat		F
	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	
Blut	801.8570	3168.00	133.6428	150.8571	0.8859
Herz	170.9286	485.75	28.4881	23.1310	1.2316
Lunge	266.3571	1567.75	44.3928	74.6548	0.5946
Leber	154.4286	1688.25	25.7381	80.3929	0.3202
Milz	183.7143	863.25	30.6190	41.1071	0.7449
Pankr.	321.2143	805.75	53.5357	38.3690	1.3953
NN	394.0000	643.25	65.6667	30.6310	2.1438
Niere	390.2143	1141.50	65.0357	54.3571	1.1965
Ovar	520.8570	1369.25	86.8095	65.2024	1.3314
Gehirn	58.5000	449.50	9.7500	21.4048	0.4555

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 4

d) Dunnett-Test: Tabelle 14

Organe	Gesamt-mittelwert	$\bar{x}_1 - \bar{x}_i$	$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$	$-s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$
Nebenniere	41.25			
Blut	123.07	-81.82	-63.68	-99.96
Leber	60.61	-19.36	-1.22	-37.50
Milz	63.04	-21.79	-3.65	-39.93
Niere	78.29	-37.04	-18.90	-55.18

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 5

$$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}} = + 8.36 \cdot 3.07 \cdot \sqrt{\frac{2}{4}} = + 18.1416$$

Aus Abbildung IV entnehmen wir, daß die Anreicherungsverhältnisse der Organe ähnlich denen der vorangegangenen Versuche sind. Das Blut enthält viel von der Substanz, während Gehirn, Herz und Nebennieren besonders wenig aufnehmen. Die Lunge speichert noch etwas über dem Durchschnitt, was vielleicht auf einen größeren Restblutgehalt zurückgeführt werden kann.

Die Varianzanalyse ergibt, daß kein F-Wert über dem Grenzwert liegt. Die Organaktivitäten unterscheiden sich daher statistisch gesichert nicht zu den einzelnen Zeitpunkten.

Durch den Dunnett-Test wird zum Ausdruck gebracht, daß Blut, Leber, Milz und Niere mehr anreichern als die Nebenniere.

Substanz V: p-Brom-~~69~~-amino-N-dimethyl-propio-phenon · HCl

a) Mittelwerte der Organaktivitäten in Abhängigkeit von der Zeit:

Tabelle 15

Organe	Stunden nach Applikation						
	6	12	18	24	30	36	48
Blut	0.9875	0.8625	0.8950	0.9525	0.8750	0.9250	0.8825
Herz	0.3150	0.2900	0.2975	0.3625	0.2825	0.3050	0.2975
Lunge	0.7425	0.6375	0.6800	0.7150	0.6425	0.6900	0.6975
Leber	0.4950	0.4300	0.4500	0.5000	0.4675	0.4700	0.4425
Milz	0.5000	0.4325	0.4425	0.4875	0.4125	0.4975	0.4425
Pankr.	0.5150	0.4650	0.4800	0.5025	0.4700	0.4850	0.5075
NN	0.3500	0.3350	0.3400	0.3600	0.3000	0.3375	0.3075
Niere	0.6425	0.5575	0.5450	0.6350	0.5500	0.5625	0.5450
Ovar	0.5875	0.5475	0.5450	0.5975	0.5475	0.6200	0.5700
Gehirn	0.1925	0.1625	0.1700	0.2025	0.1750	0.1875	0.1700

Meßwerte in % Impulse / Minute / g Organ bezogen auf Impulse / Minute von 1 mg Substanz in 0.5 ml / 200 g Ratte.

b) Graphische Darstellung der Mittelwerte:

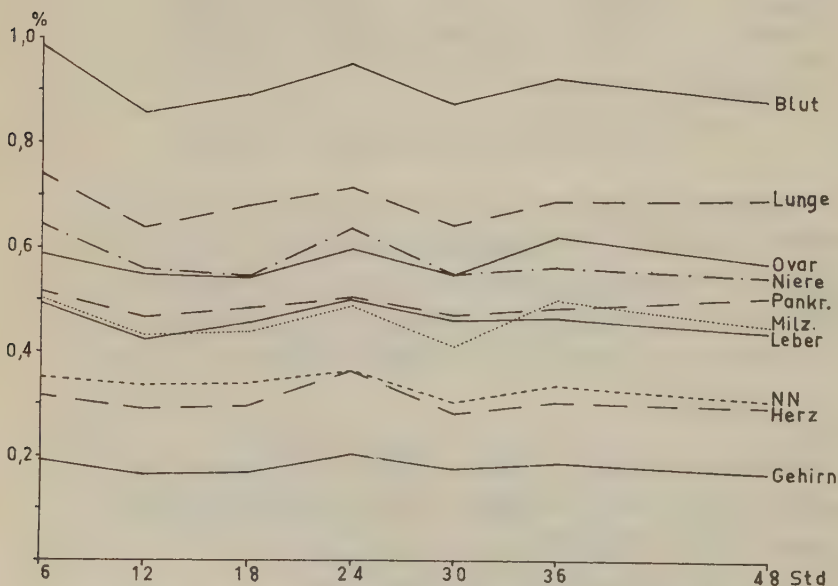


Abbildung V

Ordinate: % Impulse / Minute / g Organ
Abszisse: Stunden nach Applikation

c) Einfache Varianzanalyse in 7 Gruppen zu je 4 Werten:

Tabelle 16

Organe	Summe der Abweichungsquadrate		Mittleres Abweichungsquadrat		F
	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	
Blut	499.4284	3430.00	83.2381	163.3333	0.5096
Herz	168.7143	489.00	28.1190	23.2857	1.2076
Lunge	338.4284	1952.00	56.4047	92.9524	0.6068
Leber	164.5000	1076.50	27.4167	51.2619	0.5348
Milz	295.3571	1926.50	49.2262	91.7381	0.5366
Pankr.	89.3571	1262.50	14.8929	60.1190	0.2477
NN	113.2143	790.50	18.8690	37.6429	0.5013
Niere	440.8571	2221.25	73.4762	105.7738	0.6947
Ovar	204.4285	2232.00	34.0714	106.2857	0.3206
Gehirn	50.0000	412.00	8.3333	19.6190	0.4248

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 4

d) Dunnett-Test: Tabelle 17

Organe	Gesamt-mittelwert	$\bar{x}_1 - \bar{x}_i$	$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$	$-s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$
Nebenniere	33.29			
Blut	91.14	-57.85	-38.29	-77.41
Leber	46.50	-13.21	+ 6.35	-32.77
Milz	45.93	-12.64	+ 6.92	-32.20
Niere	57.68	-24.39	- 4.83	-43.95

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 5

$$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}} = + 9.01 \cdot 3.07 \cdot \sqrt{\frac{2}{4}} = + 19.5570$$

In der Abbildung V wird deutlich, daß in der Organanreicherung der Substanz ähnliche Verhältnisse bestehen, wie in den vorangegangenen Versuchen. Blut enthält am meisten von der Radio-Brom-Verbindung, gefolgt von der Lunge. Gehirn, Herz und Nebenniere speichern am wenigsten.

Statistisch gesichert durch die Varianzanalyse besteht kein zeitlicher Unterschied bei den Organaktivitäten. Alle F-Werte liegen unter dem Grenzwert.

Der Dunnett-Test weist mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit nach, daß Blut und Niere mehr aufnehmen als die mit ihnen verglichene Nebenniere, während Leber und Milz ähnliche Mengen wie die NN speichern.

Substanz VI: 1-(p-Bromphenyl)-3-amino-N-dimethyl-propanol · HCl

a) Mittelwerte der Organaktivitäten in Abhängigkeit von der Zeit:

Tabelle 18

Organe	Stunden nach Applikation						
	6	12	18	24	30	36	48
Blut	1.0075	0.9650	0.8800	0.9525	0.9825	0.8625	0.9250
Herz	0.5700	0.5450	0.5675	0.5175	0.5225	0.5200	0.5675
Lunge	0.7850	0.7075	0.7475	0.7825	0.7900	0.7175	0.7700
Leber	0.3950	0.4175	0.4225	0.5175	0.5425	0.5275	0.4875
Milz	0.3175	0.2650	0.2825	0.3425	0.3000	0.2675	0.3125
Pankr.	0.5750	0.5475	0.5250	0.5700	0.5200	0.4950	0.5575
NN	0.4600	0.5000	0.5050	0.5075	0.5425	0.5450	0.4900
Niere	0.8925	0.8000	0.7675	0.8600	0.8525	0.7225	0.8225
Ovar	0.8800	0.7650	0.7750	0.8550	0.9125	0.9125	0.8325
Gehirn	0.5300	0.5325	0.5325	0.5550	0.5400	0.5300	0.5850

Meßwerte in % Impulse / Minute / g Organ bezogen auf Impulse / Minute von 1 mg Substanz in 0.5 ml / 200 g Ratte.

b) Graphische Darstellung der Mittelwerte:

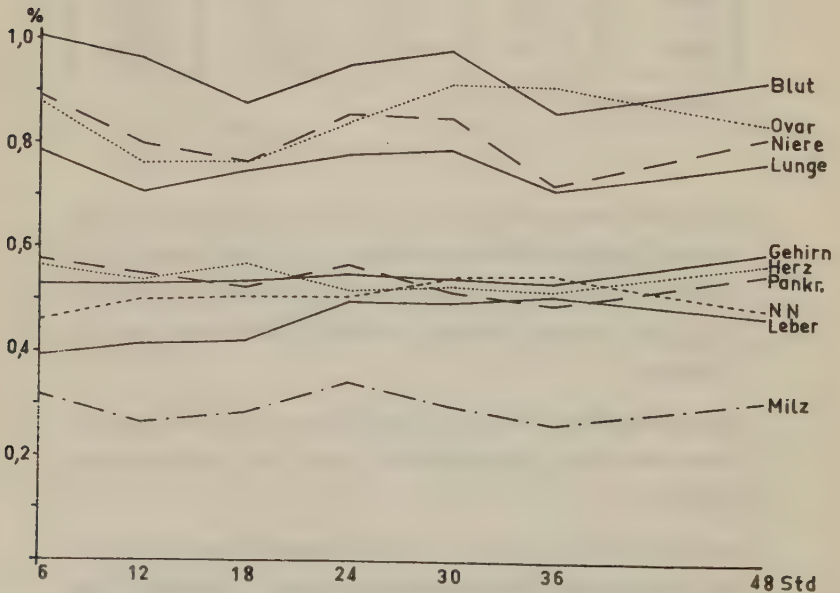


Abbildung VI

Ordinate: % Impulse / Minute / g Organ
Abszisse: Stunden nach Applikation

c) Einfache Varianzanalyse in 7 Gruppen zu je 4 Werten:

Tabelle 19

Organe	Summe der Abweichungsquadrate		Mittleres Abweichungsquadrat		F
	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	
Blut	678.8569	3703.00	113.1428	176.3333	0.6416
Herz	140.8517	794.00	23.4762	37.8095	0.6209
Lunge	271.7142	1096.00	45.2857	52.1905	0.8677
Leber	868.2144	665.50	144.7024	31.6905	4.5661
Milz	193.3571	368.75	32.2262	17.5595	1.8353
Pankr.	204.9286	1314.50	34.1548	62.5952	0.5456
NN	210.2144	1477.50	35.0357	70.3571	0.4980
Niere	820.3569	1077.75	136.7261	51.3214	2.6641
Ovar	900.8571	2625.25	150.1428	125.0119	1.2010
Gehirn	98.9286	493.50	16.4881	23.5000	0.7016

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 4

d) Dunnett-Test: Tabelle 20

Organe	Gesamt-mittelwert	$\bar{x}_1 - \bar{x}_i$	$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$	$-s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$
Nebenniere	50.71			
Blut	93.93	-43.22	-24.48	-61.96
Leber	47.29	+ 3.42	+22.16	-15.32
Milz	29.82	+20.89	+39.63	+ 2.15
Niere	81.68	-30.97	-12.23	-49.71

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 5

$$\begin{matrix} + \\ - \end{matrix} s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}} = \begin{matrix} + \\ - \end{matrix} 8.63 \cdot 3.07 \cdot \sqrt{\frac{2}{4}} = \begin{matrix} + \\ - \end{matrix} 18.7421$$

Auf der Abbildung VI sehen wir, daß hier die Anreicherungsverhältnisse in den Organen anders sind. Das Blut hebt sich von Ovar, Niere und Lunge kaum noch ab. Gehirn, Herz und Nebenniere speichern diesmal durchschnittliche Mengen, während die Milz am wenigsten von allen aufnimmt.

Der F-Wert der Leber liegt in der Varianzanalyse über dem Grenzwert. Das bedeutet, daß eine zeitliche Abhängigkeit besteht, die Anreicherung nimmt mit der Zeit zu. Die anderen Organe unterscheiden sich statistisch gesichert nicht zu den einzelnen Zeitpunkten.

Der Dunnett-Test bringt durch seine Konfidenzgrenzen zum Ausdruck, daß Blut und Niere mehr, die Milz aber weniger als die Nebenniere aufnimmt. Da der Vertrauensbereich der Leber Null einschließt, ähneln sich statistisch die Anreicherungen bei Nebenniere und Leber.

Die Substanz VI wird besser in der NN gespeichert als die anderen 5 Verbindungen, aber sie hebt sich auch nicht von den umliegenden Organen, mit Ausnahme der Milz, ab.

Substanz VII: d,1-N-Formyl-p-Brom-phenyl-alanin

a) Mittelwerte der Organaktivitäten in Abhängigkeit von der Zeit:

Tabelle 21

Organe	Stunden nach Applikation						
	6	12	18	24	30	36	48
Blut	0.9500	1.0100	0.9775	0.9925	1.0600	0.9575	1.0875
Herz	0.3200	0.3275	0.3225	0.3850	0.3275	0.3250	0.4000
Lunge	0.6425	0.6725	0.6700	0.7025	0.7100	0.6800	0.7175
Leber	0.4500	0.4725	0.4950	0.5250	0.5950	0.5000	0.5525
Milz	0.4550	0.4650	0.4925	0.4925	0.5375	0.4925	0.5725
Pankr.	0.4400	0.4650	0.4975	0.5075	0.5300	0.5125	0.5925
NN	0.3450	0.2750	0.3000	0.2825	0.3575	0.3750	0.3925
Niere	0.6300	0.6150	0.5900	0.6075	0.7000	0.5850	0.6825
Ovar	0.5400	0.5700	0.5975	0.6250	0.6425	0.6225	0.6750
Gehirn	0.1700	0.1800	0.1950	0.2000	0.2050	0.1875	0.2275

Meßwerte in % Impulse / Minute / g Organ bezogen auf Impulse / Minute von 1 mg Substanz in 0.5 ml / 200 g Ratte.

b) Graphische Darstellung der Mittelwerte:

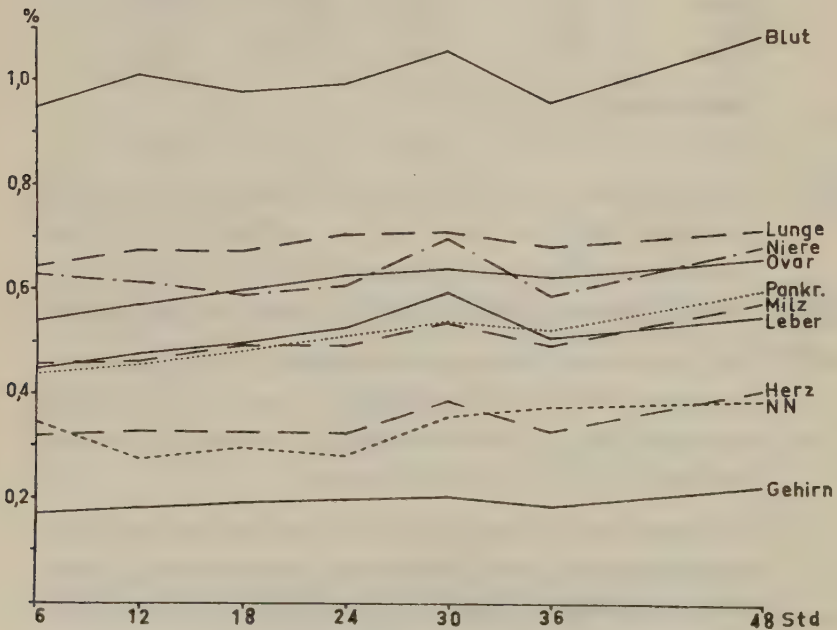


Abbildung VII

Ordinate: % Impulse / Minute / g Organ
Abszisse: Stunden nach Applikation

c) Einfache Varianzanalyse in 7 Gruppen zu je 4 Werten:

Tabelle 22

Organe	Summe der Abweichungsquadrate		Mittleres Abweichungsquadrat		F
	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	
Blut	642.0000	2345.00	107.0000	111.6667	0.9582
Herz	266.8572	358.00	44.4762	17.0476	2.6089
Lunge	168.0000	1107.00	28.0000	52.7143	0.5312
Leber	581.2144	764.50	96.8691	36.4048	2.6609
Milz	402.9287	775.75	67.1548	36.9405	1.8179
Pankr.	568.4286	720.00	94.7381	34.2857	2.7632
NN	522.0000	361.25	87.0000	17.2024	5.0574
Niere	480.5000	1191.50	80.0833	56.7381	1.4115
Ovar	492.7144	1002.25	82.1191	47.7262	1.7206
Gehirn	83.5000	139.50	13.9167	6.6429	2.0950

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 4

d) Dunnett-Test: Tabelle 23

Organe	Gesamt-mittelwert	$\bar{x}_1 - \bar{x}_i$	$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$	$-s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}}$
Nebenniere	33.25			
Blut	100.50	-67.25	-50.47	-84.03
Leber	51.29	-18.04	-1.26	-34.82
Milz	50.11	-16.86	-0.08	-33.64
Niere	63.00	-29.75	-12.97	-46.53

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 5

$$+s \cdot t \sqrt{\frac{2}{n}} = + 7.73 \cdot 3.07 \cdot \sqrt{\frac{2}{4}} = + 16.7790$$

Aus Abbildung VII entnehmen wir, daß das Blut wieder relativ viel Substanz enthält. Dagegen nehmen Gehirn, Herz und Nebenniere besonders wenig auf. Das ist ein ähnliches Ergebnis, wie es in den Versuchen I - V auftrat.

Bei der Nebenniere ist eine Zunahme der Anreicherung mit der Zeit signifikant. Der F-Wert liegt über dem Grenzwert. Alle anderen Organe speichern statistisch gesehen über alle Zeiten hin gleich.

Der Dunnett-Test besagt mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit, daß Blut, Leber, Milz und Niere mehr Substanz aufnehmen als die Nebennieren.

Substanz VIII: 3,5-Dibrom-tyrosin

a) Mittelwerte der Organaktivitäten in Abhängigkeit von der Zeit:

Tabelle 24

Organe	Stunden nach Applikation						
	6	12	18	24	30	36	48
Blut	1.1250	1.0450	1.1400	1.0300	1.1325	1.0375	1.0475
Herz	0.4200	0.3875	0.4500	0.3525	0.4000	0.3750	0.3975
Lunge	0.7950	0.7950	0.8450	0.8075	0.8500	0.7675	0.7950
Leber	0.4825	0.4625	0.5350	0.5075	0.5775	0.4900	0.5475
Milz	0.5500	0.5125	0.5625	0.5100	0.5775	0.5400	0.5375
Pankr.	0.6500	0.5550	0.6250	0.5350	0.6500	0.6225	0.6350
NN	0.4125	0.3600	0.4275	0.3550	0.4250	0.3875	0.3700
Niere	0.7725	0.7100	0.7325	0.6450	0.7425	0.6475	0.7000
Ovar	0.6975	0.6600	0.7275	0.6825	0.7200	0.6500	0.6800
Gehirn	0.2425	0.2425	0.2525	0.2375	0.2375	0.2300	0.2350

Meßwerte in % Impulse / Minute / g Organ bezogen auf Impulse / Minute von 1 mg Substanz in 0.5 ml / 200 g Ratte.

b) Graphische Darstellung der Mittelwerte:

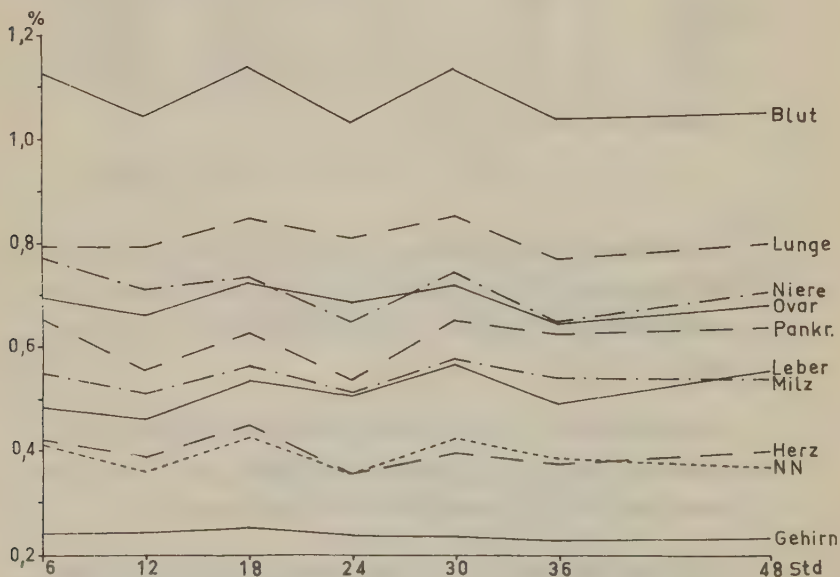


Abbildung VIII

Ordinate: % Impulse / Minute / g Organ
Abszisse: Stunden nach Applikation

c) Einfache Varianzanalyse in 7 Gruppen zu je 4 Werten:

Tabelle 25

Organe	Summe der Abweichungsquadrate		Mittleres Abweichungsquadrat		F
	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	zw.d.Gr.	i.d.Gr.	
Blut	598.7141	938.25	99.7857	44.6786	2.2334
Herz	236.0000	215.25	39.3333	10.2500	3.8374
Lunge	211.2143	1081.50	35.2024	51.5000	0.6835
Leber	394.2144	430.75	65.7024	20.5119	3.2031
Milz	146.4286	339.00	24.4048	16.1429	1.5118
Pankr.	514.2143	440.75	85.7024	20.9881	4.0834
NN	226.4285	512.25	37.7381	24.3929	1.5471
Niere	545.7140	944.00	90.9523	44.9524	2.0233
Ovar	199.8571	602.25	33.3095	28.6786	1.1615
Gehirn	12.2143	240.75	2.0357	11.4643	0.1776

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 4

d) Dunnett-Test: Tabelle 26

Organe	Gesamt-mittelwert	$\bar{x}_1 - \bar{x}_j$	$+s \cdot t \cdot \sqrt{\frac{2}{n}}$	$-s \cdot t \cdot \sqrt{\frac{2}{n}}$
Nebenniere	39.11			
Blut	107.96	-68.85	-55.54	-82.16
Leber	51.46	-12.35	+ 0.96	-25.66
Milz	54.14	-15.03	- 1.72	-28.34
Niere	70.71	-31.60	-18.29	-44.91

Legende: siehe Seite 9, Tabelle 5

$$+s \cdot t \cdot \sqrt{\frac{2}{n}} = + 6.13 \cdot 3.07 \cdot \sqrt{\frac{2}{4}} = + 13.3105$$

Auch hier ist auf der Abbildung VIII zu sehen, daß das Blut am meisten, Gehirn, Nebenniere und Herz am wenigsten von der Substanz enthalten.

Durch die Varianzanalyse wird statistisch gesichert, daß das Herz mit zunehmender Zeit einen leichten Abfall der Speicherung, das Pankreas hingegen einen leichten Anstieg zeigen. Alle anderen Organaktivitäten unterscheiden sich nicht zu den einzelnen Zeitpunkten.

Der Dunnett-Test beweist, daß Blut, Milz und Niere mehr Substanz aufnehmen als die Nebenniere. Dagegen konzentriert die Leber ähnliche Mengen wie die NN.

E Diskussion

Es sollte untersucht werden, ob im Nebennierenmark eine Anreicherung der getesteten Substanzen stattfindet. Gelänge dies, so wäre mit diesen radioaktiven Verbindungen eine Szintigraphie zum Nachweis von Phäochromocytomen beispielsweise bei unklaren Hypertonien möglich. Vielleicht fände auch eine Anreicherung bei Sympathicoblastomen und Sympathogoniomen statt.

Die Ergebnisse der Anreicherungsversuche zeigen nun, daß das Blut die getesteten Substanzen am stärksten speichert, während die anderen Organe, mit Ausnahme von Ovar, Niere und Lunge in Versuch VI, deutlich weniger aufnehmen. Das Blut als Transportmittel vom Darm zu den einzelnen Organen gibt also die Substanz nur ungenügend an die Organe ab. Entweder ist die Affinität zum Blut besonders gut oder zu den Organ-Parenchymenten sehr gering. Der hohe Gehalt im Blut kann durch Bindung an die Erythrocyten oder auch an die Blutproteine bedingt sein, was bei dieser Versuchsanordnung nicht zu differenzieren ist. Dies könnte durch spezifische Blutuntersuchungen geklärt werden.

Die Aufnahme durch die Organgewebe kann sogar noch niedriger sein, als aus den Ergebnissen hervorgeht, da alle eine mehr oder minder große Blutmenge enthalten. Außerdem ist es möglich, daß die Aktivitätsunterschiede der einzelnen Organe durch den verschiedenen hohen Restblutgehalt bedingt sind und die Parenchyme eine noch ähnliche Affinität untereinander zu den Substanzen haben.

Eine sichere zeitliche Abhängigkeit der Konzentration in den Organen ist nur selten festzustellen.

In der Literatur werden Anreicherungsversuche im Nebennierenmark im Vergleich zu anderen Organen mit radioaktiven Substanzen und ähnlicher Versuchsanordnung nicht beschrieben. BERTLER et al. (1,2) fanden nach intravenöser Injektion von Dopa eine Speicherung in den Granula des Nebennierenmarkes. Genaue prozentuale Angaben über die Gesamtspeicherung im Mark wurden nicht gemacht. Das Dopa wird sehr schnell zu Dopamin decarboxyliert und somit in den Adrenalin-Stoffwechsel eingeschleust. Die Aufnahme in die Granula ist aber nicht streng spezifisch.

So reicherte sich zum Beispiel auch 5-Hydroxy-tryptamin an. Daher bestand die Hoffnung, daß auch unsere Phenyl-alkanol- bzw. -alkanon-amine in den Stoffwechsel des Nebennierenmarkes eingehen.

BERTLER, HALL et al. (3) fanden auch in vitro eine beachtliche Aufnahme von Dopamin in die Granula.

In den Versuchen VII und VIII wurden die Anreicherung von Radio-Brom-Derivaten des Phenyl-alanin und des Tyrosin untersucht. Nachdem FELLMAN und DEVLIN (7,8) von großen Mengen freien Phenyl-alanins im Nebennierenmark berichtet hatten, fanden nach genaueren Untersuchungen HALL et al. (10) nur geringe Mengen von Tyrosin und Phenyl-alanin in den Konzentrationen vor, wie sie auch im Blut vorhanden sind. Allerdings beobachtete ROSENFELD et al. (17), daß das Tyrosin je nach Bedarf aus dem Blut in das Nebennierenmark aufgenommen und sofort über Dopa und Dopamin zu Adrenalin und Nor-adrenalin synthetisiert wird. Auch Phenyl-alanin kann über Tyrosin in den Brenzkatechin-Stoffwechsel gelangen. Diese Ergebnisse bestätigen, wie berechtigt es zunächst war anzunehmen, daß Radio-Brom-Derivate der beiden Aminosäuren mit zunehmender Zeit eine Speicherung im NN-Mark erfahren. Diese Vermutung wurde allerdings experimentell nicht bestätigt.

ELFVIN et al. (6) injizierten ein mit Tritium behandeltes Dopa und untersuchten anschließend durch Radiographie und Elektronen-Mikroskopie die Speicherung in den Zellen des Nebennierenmarkes. Genaue Mengenangaben bezüglich der Gesamtspeicherung im ganzen Organ konnten bei der Methode nicht gemacht werden.

Wegen der hohen Konzentration im Blut und der geringen Anreicherung in der Nebenniere ist keine der acht getesteten Substanzen für eine Szintigraphie der Nebenniere der Ratte anwendbar. Die Werte wurden bei gesundem NN-Mark ermittelt. Durch Entartung der Zellen und bei Phäochromogytom könnten theoretisch wiederum andere Ergebnisse erzielt werden. Da wahrscheinlich ähnliche Verhältnisse im Stoffwechsel der NN des Menschen vorliegen, werden auch dort keine grundlegend anderen Resultate erwartet werden dürfen. Es müssen daher andere Wege eingeschlagen werden, um zu einem brauchbaren Ergebnis zu kommen.

F Zusammenfassung

Es wurde die Anreicherung von Radio-Brom-Derivaten einiger Phenyl-alkanol- bzw. -alkanon-amine und einiger Aminosäuren in 10 verschiedenen Organen von weiblichen Ratten zu sieben verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Für jeden Zeitpunkt standen vier Tiere zur Verfügung.

Die Mengenbestimmung der aufgenommenen Substanz wurde durch die direkte Messung der Gamma-Strahlung im Detektor eines Picker-Strahlungsmeßgerätes durchgeführt.

Die Untersuchung von acht Substanzen führte zu folgenden Ergebnissen:

1. Das Blut als Transportorgan für die Substanz vom Darm zu den Organen enthält prozentual in allen acht Versuchen zu allen Zeitpunkten am meisten von den oral verfütterten Verbindungen. Die Substanzen werden also nur schlecht vom Blut an die Organgewebe abgegeben. Entweder ist die Affinität zum Blut besonders gut oder zu den anderen Organen besonders schlecht.
2. Gehirn, Herz und Nebennieren speichern die Radio-Brom-Derivate am schlechtesten von allen. Eine Ausnahme bildet der Versuch VI, bei dem die Milz die geringsten Mengen aufnimmt.
3. Die Organaktivitäten unterscheiden sich nicht zu den einzelnen Zeitpunkten. Dies wurde durch einfache Varianzanalysen statistisch gesichert. Ausnahmen bilden die Leber in Versuch I und VI, die Nebenniere in Versuch VII und das Pankreas in Versuch VIII, die mit der Zeit mehr anreichern, während das Herz in Versuch VIII mit der Zeit leicht in der Aktivität abfällt.
4. Die Nebennieren speichern unter dem Durchschnitt und damit auch meist wesentlich weniger als die umliegenden Organe Leber, Milz, Niere und Blut. Eine Szintigraphie ist unter diesen Versuchsbedingungen nicht möglich.

Literaturverzeichnis

1. Bertler, A.,
A. M. Rosengren,
E. Rosengren: In vivo uptake of Dopamin and 5-Hydroxy-
tryptamine by adrenal medulla granules.
Experimentia 16, 418-419 (1960)
2. Bertler, A.,
N. A. Hillarp,
E. Rosengren: Storage of new-formed catecholamines in the
adrenal medulla.
Experimentia 16, 419-420 (1960)
3. Bertler, A.,
G. Hall,
N. A. Hillarp,
E. Rosengren: Uptake of Dopamin by the storage granules of
the adrenal medulla in vitro.
Acta Physiol. Scand. 50, 124-131 (1960)
4. Documenta Geigy.
Wissenschaftliche Tabellen, S. 41
6. Aufl., Basel, 1960
5. Dunnett, C. W.: A multiple comparison procedure for comparing
several treatments with a control.
J. Am. Statist. Ass. 50, 1096-1121
6. Elfvin, L. G.,
L. E. Appelgren,
S. Ullberg: High- resolution autoradiography of the adrenal
medulla after injection of tritiated Dopa.
J. Ultrastruct. Res. 14, 277-293 (1966)
7. Fellman, J. H.: Epinephrine metabolites and pigmentation in
the central nervous system in a case of phenyl-
pyruvic oligophrenia.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 21, 58-62
(1958)
8. Fellman, J. H.,
M. K. Devlin: Concentration and hydroxylation of free
phenylalanin in adrenal glands.
Biochim. Biophys. Acta 28, 328-332 (1958)
9. Gersmeyer, E. F.,
U. Langebartels: Unveröffentlichte Untersuchungen über Sub-
stanzanreicherungen in der Nebenniere.
Mainz 1966
10. Hall, G.,
N. A. Hillarp,
G. Thieme: Phenylalanin and tyrosine in the adrenal
medulla.
Acta Physiol. Scand. 52, 167-170 (1961)
11. Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
10. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1966
12. Hiller, J.,
A. Jakob: Die Radioisotope. Eine einführende Darstellung
der biologischen und medizinischen Anwendung.
1. Aufl., München-Berlin 1952

13. Koller, S.: Statistische Auswertungsmethoden.
In: Rauen, "Biochemisches Taschenbuch".
2. Aufl., Springer, Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1964
14. Kuschinsky, G.,
H. Lüllmann: Lehrbuch der Pharmakologie.
2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966
15. Langebartels, U.: Inauguraldissertation, Mainz 1967
16. Nuclid - Karte Hrsg.: Bundesminister für Atomenergie BRD
2. Aufl., Bad Godesberg 1961
17. Rosenfeld., G.,
L. C. Leeper,
S. Udenfriend: Biosynthesis of Norepinephrine and Epinephrine
by the isolated perfused calf adrenal.
Arch. Biochem. Biophys. 74, 252-265 (1958)
18. Strominger, D.,
J. M. Hollander,
G. T. Seaborg: Table of isotopes.
Rev. Mod. Phys. 30, 650 (1958)

Herrn Professor Dr. E. F. Gersmeyer danke ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Hinweise bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. R. Duesberg und Herrn Professor Dr. Rochelmeyer habe ich für Gewährung der Arbeitsmöglichkeit zu danken.

Die Arbeit war nur durch die gute Zusammenarbeit zwischen der I. Medizinischen Universitätsklinik und dem Pharmazeutischen Institut der J. Gutenberg-Universität Mainz möglich.

Herrn Dr. Röder möchte ich für die Synthese und Markierung der Substanzen sowie für die unermüdliche und freundliche Unterstützung und Beratung bei dem methodischen Teil der Arbeit danken.

Für die statistische Beratung habe ich Herrn Professor Dr. Dr. S. Koller und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dipl. Psych. K. Überla vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation zu danken.

Am 10. Oktober 1941 wurde ich, Michael Klein, als Sohn des Betriebsleiters Carl Klein und seiner Ehefrau Erika, geb. Rehbock, in Berlin geboren.

Von 1948 bis 1956 besuchte ich die Grundschulen in Anna-berg-Buchholz und Waren / Müritzsee (Mitteldeutschland). Anschließend ging ich auf die Oberschule. 1958 wechselte ich zum mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums in Limburg (Lahn) über, wo ich am 28.2.1961 die Reifeprüfung bestand.

Darauf wurde ich für 18 Monate zur Bundeswehr berufen und als Leutnant d. Res. entlassen.

Ab WS 1962/63 studierte ich in Marburg Medizin und machte im SS 1963 das Vorphysikum mit der Note gut, im WS 1964/65 das Physikum mit der Note sehr gut. Im WS 1965/66 kam ich zur Universität Mainz. Hier werde ich mich im Frühjahr 1968 zum Medizinischen Staatsexamen melden.

